

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

①2 **Offenlegungsschrift**  
①1 **DE 39 13 391 A 1**

②1 Aktenzeichen: P 39 13 391.5  
②2 Anmeldetag: 24. 4. 89  
④3 Offenlegungstag: 25. 10. 90

⑤1 Int. Cl. 5:  
**A 01 N 25/32**

A 01 N 41/06  
A 61 L 2/16  
C 02 F 1/50  
A 61 K 7/32  
A 61 K 31/18  
A 01 N 59/00

DE 39 13 391 A 1

⑦1 Anmelder:

Tetra Werke Dr.rer.nat. Ulrich Baensch GmbH, 4520  
Melle, DE

⑦2 Erfinder:

Ritter, Günter, Dr., 4980 Bünde, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Toxikologische Stabilisierung von Chloramin T

Die Erfindung betrifft Heil- und Desinfektionsmittel, welche Chloramin T und ein Reduktionsmittel, bevorzugt Natriumthiosulfat, enthalten, sowie deren Verwendung zur Behandlung von Fischkrankheiten, zur Wunddesinfektion, zur Desinfektion von Aquarien, Fischzuchtanlagen, Schwimmbadwasser und zur Flächendesinfektion sowie als Deodorant.

DE 39 13 391 A 1

## Beschreibung

Chloramin T oder N-Chloro-N-natrium-p-toluolsulfonamid wird in Form seines Trihydrates als Breitbanddesinfiziers in vielen technischen und pharmazeutischen Bereichen eingesetzt. Die technische Herstellung erfolgt durch Behandlung alkalischer Lösungen von p-Toluolsulfonamid mit Natriumhypochlorit oder Chlor. Im Handel befinden sich Präparate verschiedener Reinheitsgrade von "zur Synthese" bis "zur Analyse". Der jodometrisch ermittelte Gehalt liegt bei 98% bis 99%.

In der Aquaristik und der kommerziellen Fischzucht wird Chloramin T in Form von Kurz- und Dauerbädern zur Breitbanddesinfektion und zur Bekämpfung von ektoparasitären Fischkrankheiten eingesetzt. Dabei wird Chloramin T oft bis zu hohen Wasserkonzentrationen von Fischen gut vertragen.

Trotz der hohen Reinheit der handelsüblichen Chloramin T-Präparate bzw. Reinsubstanzen kommt es bei der Anwendung als Heilmittelbad jedoch relativ häufig zu unerklärlichen toxischen Erscheinungen und in deren Folge zu Fischmortalitäten bis zu 100%. Eine Korrelation der Toxizität der verschiedenen Chargen und Produkte mit dem Reinheitsgrad ist dabei bislang nicht möglich.

Die in praktischen Versuchen ermittelte Toxizität zeigt dabei die nicht vorausbestimmbaren Variationen einer Mortalität von 0 bis 100% bei Hersteller-, Produkt-, Chargen- und sogar Probenabhängigkeit.

In biologisch aktiven Aquarien mit Bodengrund, Pflanzen und Filterung treten die beobachteten, variablen Mortalitäts- und Toxizitätseffekte praktisch nicht auf, wirken sich aber in nackten Versuchsaquarien voll aus.

Trotz vieler Bemühungen konnten bislang ebenso analytische Parameter, wie z. B. Aktivchlorgehalt, IR-Spektren, Dünnschichtchromatogramme, nicht mit der biologischen Wirkung korreliert werden. Dadurch ist es bislang nicht möglich, nur auf Grund chemischer Voruntersuchungen das toxische Verhalten vorherzusagen.

Aus dieser bestehenden Unberechenbarkeit der Toxizität käuflicher Chloramin T-Präparate ergibt sich eine entsprechende Problematik bei der Herstellung von Chloramin T-haltigen Produkten.

Aufgabe der Erfindung ist es, entsprechende Mittel und Möglichkeiten zur Unterdrückung und Beseitigung möglicher toxischer Begleiterscheinungen bereitzustellen, die durch den Einsatz von Chloramin T hervorgerufen werden können.

In einer Reihe von Anwendungsversuchen mit fischtoxischen Chloramin T-Chargen wurde nun überraschend gefunden, daß Zusätze von Aktivchlorverbindungen spaltenden Rohstoffen die bestehende Toxizität der Reinsubstanz völlig eliminieren können.

Umfangreiche Versuche wurden mit Natriumthiosulfat stellvertretend für andere Reduktionsmittel durchgeführt. Mit vergleichbar guten Resultaten wirken aber auch Zusätze von Natriumdithionit, Natriumdisulfid, Natriumsulfid, Natriumhypophosphit, Natriumformiat, Natrium-hydroxymethylsulfonat, Natrium-hydroxymethylsulfinat und andere Reduktionsmittel. Es ist dabei unerheblich, ob hier Natriumsalze oder Salze mit anderen Kationen, z. B. Kalium, Magnesium oder Calcium eingesetzt werden. Auch der Kristallwassergehalt der reduzierenden Salze ist von untergeordneter Bedeutung. Es ist für die Lagerstabilität jedoch von Vorteil, wenn für die kristallinen Gemische kristallwasserarme Salze gewählt werden.

In den Toxizitätsversuchen hat sich herausgestellt, daß eine Zumischung von 2–40 Mol%, vorzugsweise 5–20 Mol% der reduzierenden Salze, vorzugsweise Natriumthiosulfat, zu den fischtoxischen Chloramin T-Chargen bewirkt, daß die ursprünglich vorhandene Mortalität von ca. 50–100% auf praktisch 0% gesenkt wird.

Die Beseitigung der Toxizität wird auch dann erzielt, wenn man dem Wasser so viel von dem Gemisch von Chloramin T mit reduzierendem Salz zusetzt, daß die ursprüngliche Chloramin T-Konzentration erreicht wird, da durch das Reduktionsmittel ein äquivalenter Anteil an Chloramin T reaktiv zerstört wird.

Eine plausible wissenschaftliche Erklärung für die überraschende toxizitätssenkende Wirkung durch ein zugesetztes Reduktionsmittel konnte bisher nicht gefunden werden.

Gegenstand der Erfindung sind daher Zubereitungen aus Chloramin T und einem Reduktionsmittel wie beispielsweise Natriumthiosulfat, Natriumdithionit, Natriumdisulfid, Natriumsulfid, Natriumhypophosphit, Natriumformiat, Natrium-hydroxymethylsulfonat, Natrium-hydroxymethylsulfinat oder die entsprechenden Kalium-, Magnesium-, oder Calciumsalze zur Herabsetzung der Toxizität von Chloramin T, sowie deren Verwendung als Breitbanddesinfektionsmittel, insbesondere in der Aquaristik und Fischzucht.

Da Chloramin T in (wäßriger) Lösung nicht langzeitstabil ist, besitzen nur feste Applikationsformen die geforderte, ausreichende Lagerstabilität. Als Applikationsform kommen daher Pulver oder Granulatzubereitungen, gegebenenfalls in Kapseln, Sachets, Röhrchen oder Dosen mit Dosierhilfe, oder Tabletten oder Dragees zur Anwendung. Die Menge und Dosierung des Gemisches von Chloramin T und Reduktionsmittel wird anhand des Chloramin T-Gehalts und der gewünschten Dosierung an effektivem Chloramin T errechnet. Zusätzlich zum Wirkstoffgemisch können die Zubereitungsformen noch gegebenenfalls erforderliche Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, wie z. B. Tablettierungs-, Preß-, Granulier-, Disintegrationshilfsstoffe oder Farbstoffe.

Derartige Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglycol).

Die erfindungsgemäßen Gemische aus Chloramin T und Natriumthiosulfat (bzw. andere Reduktionsmittel) können anstelle von reinem Chloramin T für beliebige Anwendungen eingesetzt werden, z. B. in Heilmitteln gegen Fischkrankheiten bei Nutzfischen, zur Desinfektion von kommerziellen Fischzuchtanlagen oder von Schwimmbadwasser, zu Desinfektionszwecken in der Veterinär- und Humanmedizin z. B. zur Wunddesinfektion, in kosmetischen Präparaten wie z. B. Deodorants oder in Putz- und Reinigungsmitteln zur Flächendesinfektion.

Aus Stabilitätsgründen ist es hinsichtlich einer Verlängerung der Lagerzeit gegebenenfalls sinnvoll und bevorzugt, Chloramin T und das Reduktionsmittel erst beim Gebrauch zusammenzuführen und sie bis dahin in einer Packungseinheit mit getrennten Behältnissen, beispielsweise in verschiedenen versiegelten Plastiktüten oder in einer Plastiktüte mit zwei Abteilungen und einer geschweißten Trenn-Naht, welche eine Vermischung des Chloramin T mit dem Reduktionsmittel während

der Lagerung verhindert, zu lagern.

Bei diesen weiteren Anwendungsmöglichkeiten lassen sich zusätzliche Eigenschaften, welche die erfindungsgemäßen Gemische gegenüber reinem Chloramin T auszeichnen, ausnutzen. Dies sind beispielsweise die verringerte Toxizität und die verringerte Reizwirkung auf empfindliches Gewebe oder Schleimhäute. Des weiteren wird der typisch hervorstechende chlorähnliche Geruch von Chloramin T in den erfindungsgemäßen Mischungen in fester und in gelöster Form zu einem schwachen, nicht unangenehmen Geruch abgemildert.

Da die Mischung so hoch dosiert werden kann, daß der gewünschte Gehalt an freiem Chloramin T unverändert erreicht wird, muß davon ausgegangen werden, daß die pharmazeutische und medizinische Wirkung der erfindungsgemäßen Zubereitungen sich von reinem Chloramin T nicht unterscheidet.

Die erfindungsgemäßen Gemische aus Chloramin T und 2–40 Mol%, vorzugsweise 5–20 Mol%, einer der genannten reduzierenden Verbindungen, vorzugsweise Natriumthiosulfat, können reines Chloramin T in allen Anwendungsbereichen ersetzen, wobei gegenüber der Anwendung von reinem Chloramin T bei gleicher effektiver Wirkstoffdosierung kein Wirkungsverlust eintritt, unkontrolliert auftretende Toxizität ausgeschaltet wird, im Aquarium die Mortalität von 100% auf 0% gesenkt wird, Aggressivität und Reizwirkung verringert sind, die Schleimhautverträglichkeit wesentlich verbessert und der unangenehme Geruch beseitigt ist.

Neben den nachfolgenden, zur Veranschaulichung der Erfindung aufgeführten Beispielen zur Herstellung von Fertigpräparaten ist es selbstverständlich auch möglich, die in separaten Einheiten verpackten Einzelsubstanzen auch erst kurz vor der Anwendung zu mischen.

#### Beispiele

##### Beispiel 1

Eine pulverförmige Mischung aus 94,69 Gew. Prozent Chloramin T-Trihydrat (= 445 mg (100 Mol%) pro Kapsel) und 5,31 Gew. Prozent Natriumthiosulfat (= 25 mg (10 Mol% bezogen auf Chloramin T) pro Kapsel) wird in Hartgelatine-Steckkapseln abgefüllt. Füllgewicht 470 mg pro Kapsel. Dosierung 1 Kapsel pro 25 Liter Wasser.

##### Beispiel 2

Eine pulverförmige Mischung aus 95,49 Gew. Prozent Chloramin T-Trihydrat (= 445 mg (100 Mol%) pro Kapsel) und 4,51 Gew. Prozent Natrium-Hydroxymethansulfonat (= 21 mg (10 Mol% bezogen auf Chloramin T) pro Kapsel) wird in Hartgelatine-Steckkapseln abgefüllt. Füllgewicht 466 mg pro Kapsel. Dosierung 1 Kapsel pro 25 Liter Wasser.

##### Beispiel 3

Zur Behandlung von Fischkrankheiten wird eine pulverförmige Mischung aus 97,59 Gew. Prozent Chloramin T-Trihydrat und 2,41 Gew. Prozent Natriumformiat in der Dosierung 15 bis 20 mg/l angewendet.

#### Beispiel 4

Die unter den Beispielen 2 und 3 dargestellten Mischungen können unter Verwendung von Tablettierungshilfsmitteln nach dem Stand der Technik auch in Form von wasserlöslichen Tabletten angewendet werden, indem man 100 mg der Mischungen gemäß Beispiel 2 oder 3 mit Tablettier-Hilfsmitteln zu Tabletten von ca. 150–200 mg preßt, die in einer Dosierung von 1 Tablette pro 5 Liter Wasser angewendet werden.

#### Patentansprüche

1. Desinfektions- und Heilmittel, enthaltend Chloramin T und ein Reduktionsmittel.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Reduktionsmittel Natriumthiosulfat, Natriumdithionit, Natriumdisulfid, Natriumsulfid, Natriumhypophosphit, Natriumformiat, Natriumhydroxymethylsulfonat, Natriumhydroxymethylsulfinat oder das entsprechenden Kalium-, Magnesium-, oder Calciumsalz ist.
3. Mittel gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Reduktionsmittel 2–40 Mol% beträgt, bezogen auf die Molzahl an Chloramin T.
4. Mittel gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Reduktionsmittel 5–20 Mol% beträgt, bezogen auf die Molzahl an Chloramin T.
5. Packungseinheit enthaltend in getrennten Behältnissen
  - a) Chloramin T und
  - b) ein Reduktionsmittel
6. Verwendung von Chloramin T und einem Reduktionsmittel zur Desinfektion und zur Bekämpfung von Fischkrankheiten bei Aquarien- und Nutzfischen, zur Desinfektion von Fischzuchtanlagen und Schwimmbadwasser, zur Wund- und Flächendesinfektion und als Deodorant.
7. Verwendung von Mitteln gemäß Anspruch 1 bis 5 zur Breitbanddesinfektion und zur Bekämpfung von ektoparasitären Fischkrankheiten bei Aquarien- und Nutzfischen, zur Desinfektion von Fischzuchtanlagen und Schwimmbadwasser, zur Wunddesinfektion und als Deodorant sowie zur Flächendesinfektion.
8. Verwendung von Mitteln gemäß Anspruch 1 bis 5 zur Herstellung von Heilmitteln gegen Fischkrankheiten bei Zier- und Nutzfischen und zur Wunddesinfektion bei Menschen, Säugetieren und Vögeln.
9. Verwendung von Mitteln gemäß Anspruch 1 bis 5 zur Herstellung von Desinfektionsmitteln für Aquarien, Fischzuchtanlagen, Schwimmbäder und zur Flächendesinfektion.
10. Verwendung von Mitteln gemäß Anspruch 1 bis 5 zur Herstellung von Kosmetika mit desodorierenden Eigenschaften.

— Leerseite —